

DHA 对孕产妇和婴幼儿生长发育的影响

王维维^{1,2}, 周昭彬², 张运强^{2,3}, 刘自逵^{1,2,3}

(1. 湖南啄米生物技术有限公司, 长沙 410300; 2. 湖南农业大学 动物医学院, 长沙 410128; 3. 湖南加农正和生物技术有限公司, 长沙 410300)

摘要:旨在为孕产妇及其家庭提供科学而可靠的营养指导, 综述了二十二碳六烯酸(DHA)的类型, DHA 对孕妇早期胎盘血管生成、胎盘炎症、先兆子痫、早产、产后抑郁的影响, 并探讨了 DHA 对婴幼儿大脑发育、视网膜发育的影响及降低过敏性疾病风险的可能性。卵磷脂型 DHA 是目前人体补充 DHA 的最佳形式, DHA 可通过促进妊娠早期胎盘血管的生成, 降低胎盘炎症, 降低先兆子痫风险, 降低早产风险等方面影响妊娠结局, 另外 DHA 可缓解产妇的抑郁症状, 促进婴幼儿大脑神经发育、增强视网膜敏感度、降低过敏性疾病。因此, 孕产妇与新生儿可按照人体所需剂量进行适当的 DHA 补充。

关键词: DHA; 孕产妇; 早产; 产后抑郁; 过敏

中图分类号: R153; TS201.4 文献标识码: A 文章编号: 1003-7969(2024)12-0058-07

Effect of DHA on maternity and infant growth and development

WANG Weiwei^{1,2}, ZHOU Zhaobin², ZHANG Yunqiang^{2,3}, LIU Zikui^{1,2,3}

(1. Hunan Zhuomi Biotechnology Co., Ltd., Changsha 410300, China; 2. College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 3. Hunan Cannon Biotechnology Co., Ltd., Changsha 410300, China)

Abstract: Aiming to provide scientific and reliable nutritional guidance for maternity and their families, the types of docosahexaenoic acid (DHA), the effects of DHA on maternal placental angiogenesis in early pregnancy, placental inflammation, preeclampsia, preterm birth, and postnatal depression were reviewed, and the effects of DHA on brain development, retinal development, and the possibility of lowering allergic diseases in infants and young children were explored. Lecithin-type DHA is currently the best form of DHA supplementation in the human body, and DHA can affect pregnancy outcomes by promoting placental angiogenesis in early pregnancy, reducing placental inflammation, lowering the risk of preeclampsia, and lowering the risk of preterm birth. In addition, DHA can alleviate depressive symptoms of maternity, promote neural development of the brain and retinal sensitivity, and reduce allergic diseases in infants and young children. Therefore, maternity and newborn babies can be properly supplemented with DHA in the doses required by the human body.

Key words: DHA; maternity; preterm birth; postnatal depression; allergy

二十二碳六烯酸(DHA)是人体必需的 $n-3$ 多不饱和脂肪酸(PUFA)之一, 其在人体健康中发挥着积极作用, 能有效促进大脑发育、改善视力、预防

心血管疾病等^[1]。DHA 是婴幼儿大脑神经细胞与视网膜的重要组成部分, 是维持神经系统健康和生长发育的重要营养物质, 因此备受消费者关注, 越来越多的研究开始探讨 DHA 对孕妇妊娠结局、产后抑郁及婴幼儿生长发育的影响。

当前关于 DHA 的研究主要集中在 DHA 的来源、稳定性、摄入剂量、摄入年龄阶段及补充摄入对

收稿日期: 2023-03-29; 修回日期: 2024-07-24

作者简介: 王维维(1995), 女, 兽医师, 硕士, 研究方向为功能性油脂(E-mail)1902340691@qq.com。

通信作者: 刘自逵, 教授, 硕士(E-mail)Lzk7035@sina.com。

不同年龄阶段人群的影响等方面^[2-3]。近年来,随着奶粉新国家标准 GB 10765—2021 的执行(婴儿和较大婴儿食品中 DHA 添加量由 0~0.5 mg/100 kJ 提升至 3.6~9.6 mg/100 kJ),越来越多的消费者开始注重给婴幼儿补充 DHA,市场上甚至出现了含有高剂量 DHA 的孕产妇奶粉,但关于 DHA 对孕产妇及婴幼儿的作用,大部分消费者对其了解甚少。因此,本文综述了 DHA 的类型和 DHA 对孕妇妊娠结局、孕妇产后抑郁及婴幼儿生长发育的影响,以期孕产妇及其家庭提供科学而可靠的营养指导。

1 DHA 的类型

DHA 从存在形态上可分为甲酯型 DHA(DHA - ME)、乙酯型 DHA(DHA - EE)、甘油三酯型 DHA(DHA - TG)和卵磷脂型 DHA(DHA - PC)4 种,市面上销售的 DHA 以后 3 种为主,如人工提取的 DHA - EE,天然鱼油、藻油中的 DHA - TG,南极磷虾、深海鱼卵、DHA 鸡蛋中的 DHA - PC。

DHA 因含有较多的不饱和双键而易水解、氧化,导致其极不稳定。不同形态 DHA 的稳定性存在差异。Song 等^[4]研究发现,DHA - PC 相较于 DHA - TG 与 DHA - EE 更加稳定,3 种类型的 DHA 在 25℃ 自然曝光环境下储存 10 周,DHA - PC 损失率仅为 10%,DHA - EE 损失率为 64%,而 DHA - TG 的损失率高达 97%。此外,磷脂(PL)sn - 2 位 DHA 的酯化作用确保了 DHA 的氧化稳定性,即使在胃肠道的极端条件下也能确保其稳定性^[5]。

天然形式或化学改性的 DHA 在体内的吸收程度不同,DHA - EE 需在体内水解、重组后才能被人体吸收,而 DHA - TG 需要甘油三酯脂肪酶水解后,由脂蛋白协助吸收,在肠黏膜细胞中重新酯化为甘油三酯,再由乳糜微粒作为载体携带进入淋巴和血液^[6]。Cansell 等^[7]通过给大鼠饲喂磷脂和鱼油形式的膳食脂肪,发现鱼油总脂肪酸(甘油三酯型脂肪酸)的肠吸收率为(73 ± 6)%,磷脂型脂肪酸的肠吸收率为(98 ± 1)%,磷脂型 DHA(DHA - PL)的肠吸收率高。研究显示,DHA - TG 不能通过血脑屏障,只有当其转化成 DHA - PC 后,才能由特异性转运蛋白 Mfsd2a 识别并转运穿过血脑屏障从而在大脑中被利用。Nguyen 等^[8]证实 Mfsd2a 专门识别和转运溶血磷脂酰胆碱 DHA(lysoPC - DHA)形式的 DHA 至大脑中。Hachem 等^[9]证实 1 - 乙酰基 - 2 - 二十二碳六烯酰 - 甘油磷酸胆碱(AceDoPC)可以特异性地将 DHA 靶向大脑,与含有 DHA 的 PC 和非酯化 DHA 相比,AceDoPC 是 DHA 进入大脑的优先和特异性载体,其被确定是生理性 2n - DHA -

lysoPC 的稳定形式,二者有相似的结构,能够被 Mfsd2a 识别。

卵磷脂中包含胆碱、脂肪酸以及磷脂等,是磷脂和胆碱的来源,而胆碱是神经递质乙酰胆碱的前体,其通过调节转导信号发挥作用,亦被认为是大脑最佳发育所必需的^[10]。因此,DHA - PC 可能是目前人体补充 DHA 的最佳形式。

2 DHA 对孕妇的影响

2.1 DHA 对妊娠结局的影响

2.1.1 DHA 对胎盘的影响

胎盘是妊娠期间母体与胎儿间营养与废物交换的重要器官,胎盘的结构与功能决定了胎儿的健康度。深层胎盘形成障碍被认为是引起胎盘炎症、先兆子痫和胎儿生长受限^[11]、早产和早产胎膜早破、宫内胎儿死亡和胎盘早剥的根本原因^[12]。因此,早期胎盘的健康形成至关重要。

2.1.1.1 DHA 可刺激早期胎盘血管的生成

胎盘的血液供给不足会导致先兆子痫、早产、胎儿生长受限、宫内胎儿死亡和胎盘早剥等。Johnsen 等^[13]研究发现,DHA 能刺激妊娠早期人类胎盘滋养层细胞(HTR8/SVneo 细胞)中的血管生成,且具有显著效果。Carlson 等^[14]同样发现,DHA 具有促进胎盘血管生成的作用。Kulkarni 等^[15]研究表明,DHA 可能通过促进血管生成生长因子如血管内皮生长因子 A(VEGFA)、脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)、类血管生长因子 4(ANGPTL4)等的表达和分泌来促进妊娠早期胎盘血管的生成,参与早期胎盘的形。由此推断,母体 DHA 水平低可能会导致胎盘结构和功能不全,从而影响胎儿的生长和发育。因此,可以考虑在妊娠前补充 DHA,以预防胎儿 - 胎盘相关的发育障碍,在妊娠期越早使用 DHA,对改善胎盘形成的作用越大。

2.1.1.2 DHA 可降低胎盘炎症反应

孕晚期炎症会提高孕妇围产期发病率和死亡率,是导致胎儿生长受限、早产的重要原因且增加成年期患慢性疾病的风险。大量研究表明,DHA 可降低炎症反应。DHA 可以降低在炎症过程中起着至关重要作用的人静脉血管黏附分子,包括 E - 选择素(E - selection)、细胞间黏附分子 - 1(ICAM - 1)和血管细胞黏附分子(VCAM - 1)的表达,并降低单核细胞的黏附^[16],从而减轻炎症反应。核因子 κ B 蛋白(NF - κ B)能够促进 ICAM - 1 的表达,因此推断 DHA 是通过抑制 NF - κ B 信号通路来调控炎症反应。DHA 处理可激活胎盘中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达,从而促进 NF - κ B

p65 泛素化降解,起到拮抗脂多糖(LPS)诱导的胎儿生长受限的作用^[17]。研究发现,孕期给予 DHA 干预可以改善胎盘炎症状况,DHA 可能通过激活胎盘上的 G 蛋白偶联受体 120(GPR120)抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎性小体的活化并下调 NF- κ B 信号通路,从而抑制胎盘炎症水平的升高^[18-19]。神经组织中的 DHA 可内源性合成抗炎保护素 D1(PD1),具有预防炎症的作用^[20]。

2.1.2 DHA 对先兆子痫的影响

先兆子痫对孕妇的健康威胁极大。Brosens 等^[11]研究表明,先兆子痫是由胎盘缺血引起的胎盘发育异常导致的,而胎盘缺血会引起炎症反应和母体胎盘内皮功能障碍,这些又将导致早产的出现。Wang 等^[21]同样发现,胎盘血管生成不足和胎盘功能障碍是先兆子痫的发病机制,且会导致妊娠结局不良。

Irwind 等^[22]分别研究了 104 例正常妊娠、重度子痫前期和早产孕妇血清中的 DHA 含量,发现重度子痫组与早产组孕妇的血清 DHA 含量均显著低于正常妊娠组,与正常妊娠组相比,早产儿血清中的 DHA 浓度也最低。Wang 等^[21]研究发现,与血压正常的孕妇相比,先兆子痫女性胎盘中的 PUFA 浓度较低。这除了与孕产妇摄入的 DHA 过少有关外,还与孕妇产时胎盘中脂肪酸转运蛋白 FATP1 和 FATP4 mRNA 基因表达减少有关^[23]。胎盘上的微绒毛膜和基底膜上有参与脂肪酸转运的胎盘脂肪酸结合蛋白(FABP)及脂肪酸转运蛋白(FATP),在微绒毛膜上的胎盘血浆膜脂肪酸结合蛋白(P-FABP pm)可能是胎盘独有的蛋白质,其能优先结合 DHA 和花生四烯酸(AA)等对人体重要的 PUFA^[24]。而补充 DHA 能否反向促进胎盘上相关转运蛋白的表达还有待研究。研究表明,增加 PUFA 摄入量可降低先兆子痫的风险^[25],其可能与 DHA 有关。而 Arvizu 等^[26]研究发现,在怀孕期间补充 DHA 可显著降低先兆子痫和重度先兆子痫风险的结果证实了这一推测。

2.1.3 DHA 对早产的影响

早产及早产并发症是新生儿和 5 岁以内儿童死亡的主要原因,早产不仅会引起新生儿视力、听力、呼吸功能以及神经功能发育障碍^[27],还会增加成年期患高血压、心脏病和糖尿病等疾病的远期风险^[28]。Von Schacky^[29]研究发现,补充 $n-3$ PUFA 可降低早产风险。同样有研究表明,在妊娠期间增加 $n-3$ PUFA 摄入量可降低早产风险^[30]。一项关于含有 α -亚麻酸(ALA)、亚油酸(LA)和 DHA 的

乳制品的营养研究发现,该乳制品可以降低早期早产率,延长妊娠期^[31]。另外一项关于妊娠期补充 $n-3$ PUFA 的研究显示,补充 $n-3$ PUFA 的孕妇早期(<34 周)早产的风险降低了 26%,早产分娩风险无差异,婴儿平均出生体质量增加了 42.2 g^[32]。Olsen 等^[33]研究也发现,孕期补充 $n-3$ PUFA 后,婴儿出生体质量增加,主要原因是孕妇的妊娠期延长了。Carlson 等^[14]研究表明,在妊娠早期每天补充 600 mg DHA 可显著延长妊娠期($p < 0.05$)和提高婴儿出生体质量($p < 0.05$)。另外,每天在膳食中添加 800 mg DHA 可使 34 周前的早产率降低 51%,从而使婴儿平均出生体质量增加了 68 g,低出生体质量婴儿减少^[34]。

2.2 DHA 对孕妇产后抑郁的影响

产后抑郁症是指产后 6 周内第 1 次发病(既往无精神障碍史),以情感心境持续低落为基本特征的精神障碍,与此同时可伴有思维和行动的改变及躯体症状,严重者可出现自残及自杀行为^[35]。目前,产后抑郁症的治疗方式主要包括药物治疗和心理治疗。

$n-3$ PUFA 作为一种营养素,被发现可以调节认知、缓解焦虑和抑郁症状^[36]。DHA 是大脑神经细胞膜中的主要结构性脂质,在调节情绪与思维中起着重要的作用,DHA 摄入不足会导致细胞膜的流动性受损,因此推断 $n-3$ PUFA 对抑郁产生作用的主要成分可能是 DHA。研究发现,大鼠在食用富含 DHA 的食物一段时间后,海马组织中脑源性神经营养因子(BDNF)的表达增加,BDNF 蛋白水平提高,这说明 DHA 可以促进 BDNF 表达^[37]。另有研究发现,大脑 DHA 能够作用于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴起到抗抑郁的作用^[38]。DHA 对抑郁的作用机制还可能与 5-羟色胺(5-HT)神经递质有关,5-HT 神经递质是一种能产生愉悦情绪的信使。Weatherill 等^[39]研究发现,食物中缺少 DHA 的大鼠前额皮质 5-HT 减少,5-HT 酶的生物合成受限。另外,较低的 DHA 会导致血清中 IL-8 升高和睡眠不良^[40],而睡眠不良或睡眠不足会增加抑郁风险^[41]。但是目前有关 DHA 和产后抑郁症的相关性还存在争议,还需进一步试验验证。

3 DHA 对婴幼儿生长发育的影响

3.1 DHA 对大脑发育和功能的影响

DHA 约占人类额叶皮质中所有脂肪酸的 15%,对于胎儿大脑的结构发育至关重要^[42]。DHA 是整个神经系统中最丰富的 $n-3$ PUFA。在胎儿发育和出生后的头两年,DHA 是神经元再生和突触形成的

关键营养物质^[43]。在大脑中,DHA被结合到神经细胞膜磷脂中,从而影响其代谢。DHA通过改善海马、前额皮质和下丘脑区域结构域中的膜流动性来稳定学习和记忆识别过程所需的神经发育回路网络,从而促进神经发生^[44]。

胎儿的DHA主要依赖于胎盘从母体血液中获得^[45],DHA在胎儿大脑中的蓄积在整个妊娠期间持续发生,但在第29周至第40周期间最为活跃。在妊娠晚期每天补充200 mg DHA可防止母体DHA水平下降^[46]。研究发现,孕妇在怀孕期间摄入较多海鲜,其孩子在8岁时的精细运动技能、亲社会行为、语言智力和社会发展得分均有所提高^[47],这与海鲜中的DHA有关。

孕妇每天补充400 mg DHA,对5~6岁幼儿的语言技能和短期记忆表现有积极的影响^[48]。一项纵向队列研究得出,婴儿在12个月时解决问题的能力与妊娠期和哺乳期的DHA水平有关^[49]。Birch等^[50]给1~9 d的新生儿喂养不同含量(0%、0.32%、0.64%、0.96%)DHA的配方奶粉直到第12个月,发现喂食含0.32% DHA配方奶粉的婴儿在认知发育方面较未添加DHA组的改善显著。Auestad等^[51]给足月新生儿在出生后一周至12个月之间每天补充250 mg DHA,结果显示,DHA在新生儿红细胞磷脂中的沉积显著增加,新生儿的语言和沟通技能也显著提高。

3.2 DHA对视网膜发育的影响

视网膜主要起感受光刺激的作用,是眼睛发育最早的组织。DHA在光感受器的外节膜中含量较高。在婴儿出生前的几个月和出生后的几个月,光感受器外节膜快速生长,对DHA的需求量较大,大量的DHA沉积在婴儿大脑和视网膜中。

孕妇从妊娠15周至分娩一直补充DHA,在婴儿出生后第一周内,采用全视野视网膜电图(ERG)评估婴儿视网膜发育,结果发现,视网膜敏感度的测量值与DHA含量显著相关,脐带血DHA含量最高的婴儿具有更高的视网膜敏感性^[52]。因此,增加母体DHA水平,有助于胎儿视网膜的快速发育。此外,从妊娠第20周到分娩期间,孕妇每天额外补充2.2 g DHA和1.1 g EPA亦可提高婴幼儿的视觉和协调能力^[53]。对于新生儿,补充富含DHA的配方奶粉,可改善其视觉功能^[54]。另有研究发现,足月儿和早产儿补充DHA对婴儿的视觉发育均有显著的影响^[55]。Innis等^[56]研究发现,用普通母乳喂养的婴儿红细胞中DHA含量较含0.36% DHA母乳喂养的婴儿更低,且婴儿视力下降,语言发育迟缓。

Hoffman等^[57]研究发现,给6个月大的婴儿喂养富含DHA的蛋黄的配方奶粉(115 mg/100 g DHA),在婴儿一岁时,其红细胞DHA磷脂显著增加,视力发育更好。婴儿红细胞中较高的DHA水平与婴儿的最佳视觉和神经元发育之间存在直接关系^[58]。另外,DHA能降低婴儿的早产风险,而随着胎龄的增加,婴儿视网膜成熟度越大。

3.3 DHA可降低过敏性疾病

近二十年中,过敏性疾病的患病率在全球范围内逐年增加,且在相对较富裕的国家最为明显。婴儿过敏可能与生产方式、母亲饮食、是否母乳喂养及生活方式有关。母乳是婴儿出生后获取DHA的主要方式,而越来越多的产妇拒绝母乳喂养。此外,城市生活方式导致婴儿与常见细菌接触的机会显著减少,以及母亲饮食中 $n-3$ PUFA摄入量的减少均增加了婴儿过敏的风险。

临床发现,补充 $n-3$ PUFA可降低哮喘风险,改善过敏性哮喘患者的肺功能^[59]。哮喘是由肥大细胞介导的过敏性疾病, $n-3$ PUFA主要通过G蛋白偶联受体GPR40和GPR120结合来调节肥大细胞的基因转录,从而调节肥大细胞的活化^[60]。一项流行病学调查发现,血浆磷脂中较高水平的 $n-3$ PUFA与哮喘和空气过敏原致敏风险的降低相关,其中以DHA的相关性最显著^[61]。同时,DHA可通过不同的途径降低机体的炎症反应,研究表明DHA和EPA可通过降低炎症反应缓解哮喘症状^[62]。国内一项调查研究发现,孕妇每天补充不小于250 mg DHA时,儿童患过敏性疾病、湿疹的风险随着补充剂量的增加而降低^[63]。美国一项随机对照试验也表明,3岁以下儿童患常见过敏性疾病的减少与补充DHA和AA有关^[64]。为孕妇提供鱼油、DHA可能会降低新生儿对常见食物过敏原的敏感性,并降低出生后第一年过敏性湿疹的患病率和严重程度,且这种保护性影响可能持续到青春期^[65]。孕妇每日补充 $n-3$ PUFA可以降低有家族过敏史的婴儿发生食物过敏和免疫球蛋白E(IgE)相关湿疹的风险^[66]。另外,研究发现在妊娠早期补充 $n-3$ PUFA(DHA 1.1 g/d和EPA 1.6 g/d),可降低出生后第一年IgE相关过敏的总体发生率^[67]。

4 结束语

DHA是人体所必需的重要营养物质,孕期DHA缺乏或不足与胎盘炎症、先兆子痫、早产、低出生体质量及孕妇产后抑郁发病风险增高有关,并可影响其子代神经发育、视网膜发育以及增加婴幼儿过敏性疾病的发病风险,因此有必要向消费者及广大人

群普及为孕妇与新生儿补充 DHA 的重要性。在未来需建立孕产妇及新生儿脐带血 DHA、新生儿血浆 DHA、母乳 DHA 的正常参考值范围,并按照人体所需剂量要求相关人员进行补充。

参考文献:

- [1] 张秋芳, 王姿颐, 沈晓芳. DHA 营养强化鸡蛋研究进展[J]. 中国油脂, 2023, 48(1): 98 - 103.
- [2] ALESSANDRI J M, EXTIER A, LANGELIER B, et al. Estradiol favors the formation of eicosapentaenoic acid (20:5 n -3) and n -3 docosapentaenoic acid (22:5 n -3) from α -linolenic acid (18:3 n -3) in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. Lipids, 2008, 43(1): 19 - 28.
- [3] DEMAR J C J R, MA K, CHANG L, et al. α -linolenic acid does not contribute appreciably to docosahexaenoic acid within brain phospholipids of adult rats fed a diet enriched in docosahexaenoic acid[J]. J Neurochem, 2005, 94(4): 1063 - 1076.
- [4] SONG J H, INOUE Y, MIYAZAWA T. Oxidative stability of docosahexaenoic acid - containing oils in the form of phospholipids, triacylglycerols, and ethyl esters [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1997, 61(12): 2085 - 2088.
- [5] NACKA F, CANSELL M, ENTRESSANGLES B. *In vitro* behavior of marine lipid - based liposomes. Influence of pH, temperature, bile salts, and phospholipase A₂ [J]. Lipids, 2001, 36(1): 35 - 42.
- [6] SALA - VILA A, CASTELLOTE A I, LÓPEZ - SABATER M C, et al. The source of long - chain PUFA in formula supplements does not affect the fatty acid composition of plasma lipids in full - term infants[J]. J Nutr, 2004, 134(4): 868 - 873.
- [7] CANSELL M, NACKA F, COMBE N. Marine lipid - based liposomes increase *in vivo* FA bioavailability [J]. Lipids, 2003, 38(5): 551 - 559.
- [8] NGUYEN L N, MA D, SHUI G, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid [J]. Nature, 2014, 509(7501): 503 - 506.
- [9] HACHEM M, GÉLOËN A, VAN A L, et al. Efficient docosahexaenoic acid uptake by the brain from a structured phospholipid[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5): 3205 - 3215.
- [10] ZEISEL S H. The fetal origins of memory: The role of dietary choline in optimal brain development [J]. J Pediatr, 2006, 149(Suppl 5): S131 - S136.
- [11] BROSENS I, PIJNENBORG R, VERCRUYSSSE L, et al. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(3): 193 - 201.
- [12] ROMERO R, KUSANOVIC J P, CHAIWORAPONGSA T, et al. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae [J]. Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(3): 313 - 327.
- [13] JOHNSEN G M, BASAK S, WEEDON - FEKJR M S, et al. Docosahexaenoic acid stimulates tube formation in first trimester trophoblast cells, HTR8/SVneo [J]. Placenta, 2011, 32(9): 626 - 632.
- [14] CARLSON S E, COLOMBO J, GAJEWSKI B J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes [J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(4): 808 - 815.
- [15] KULKARNI A V, MEHENDALE S S, YADAV H R, et al. Circulating angiogenic factors and their association with birth outcomes in preeclampsia [J]. Hypertens Res, 2010, 33(6): 561 - 567.
- [16] CATERINA R D, LIBBY P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids [J]. Lipids, 1996, 31(Suppl): S57 - S63.
- [17] 谢亚莉. DHA 激活胎盘 PPAR γ 拮抗细菌脂多糖诱发胎儿生长受限的作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [18] 窦莉华. DHA 通过 GPR120 - NF - κ B/NLRP3 调控肥胖孕鼠胎盘炎症的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [19] 赵明秋. DHA 通过抑制 NLRP3 炎性小体和 NF - κ B 信号通路调控胎盘炎症的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [20] LIU M, BOUSSETTA T, MAKNI - MAALEJ K, et al. Protectin DX, a double lipoyxygenase product of DHA, inhibits both ROS production in human neutrophils and cyclooxygenase activities [J]. Lipids, 2014, 49(1): 49 - 57.
- [21] WANG Y, WALSH S W, KAY H H. Placental tissue levels of nonesterified polyunsaturated fatty acids in normal and preeclamptic pregnancies [J]. Hypertens Pregnancy, 2005, 24(3): 235 - 245.
- [22] IRWINDA R, HIKSAS R, SIREGAR A A, et al. Long - chain polyunsaturated fatty acid (LC - PUFA) status in severe preeclampsia and preterm birth: A cross sectional study [J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14701 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93846-w>.
- [23] RANI A, WADHWANI N, CHAVAN - GAUTAM P, et al. Altered development and function of the placental regions in preeclampsia and its association with long - chain polyunsaturated fatty acids [J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2016, 5(5): 582 - 597.
- [24] GIL - SÁNCHEZ A, DEMMELMAIR H, PARRILLA J J,

- et al. Mechanisms involved in the selective transfer of long chain polyunsaturated fatty acids to the fetus[J/OL]. *Front Genet*, 2011, 2: 57 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00057>.
- [25] OLSEN S F, SECHER N J, TABOR A, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies[J]. *Brit J Obstet Gynaecol*, 2000, 107(3): 382 - 395.
- [26] ARVIZU M, AFEICHE M C, HANSEN S, et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: A prospective cohort study in Denmark [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 73(7): 1040 - 1048.
- [27] MARLOW N, WOLKE D, BRACEWELL M A, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 9 - 19.
- [28] TEMBO T, KOYUNCU A, ZHUO H, et al. The association of maternal age with adverse neonatal outcomes in Lusaka, Zambia: A prospective cohort study[J/OL]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 684 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03361-5>.
- [29] VON SCHACKY C. *Omega* - 3 fatty acids in pregnancy: The case for a target *omega* - 3 index[J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 898 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.3390/nu12040898>.
- [30] GREENBERG J A, BELL S J, AUDAL W V. *Omega* - 3 fatty acid supplementation during pregnancy [J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2008, 1(4): 162 - 169.
- [31] SAMUEL T M, SAKWINSKA O, MAKINEN K, et al. Preterm birth: A narrative review of the current evidence on nutritional and bioactive solutions for risk reduction[J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1811 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.3390/nu11081811>.
- [32] IMHOFF - KUNSCH B, BRIGGS V, GOLDENBERG T, et al. Effect of *n* - 3 long - chain polyunsaturated fatty acid intake during pregnancy on maternal, infant, and child health outcomes: A systematic review[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26(Suppl 1): 91 - 107.
- [33] OLSEN S F, SØRENSEN J D, SECHER N J, et al. Randomised controlled trial of effect of fish - oil supplementation on pregnancy duration [J]. *Lancet*, 1992, 339(8800): 1003 - 1007.
- [34] MAKRIDES M, GIBSON R A, MCPHEE A J, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: A randomized controlled trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2010, 304(15): 1675 - 1683.
- [35] JANSSEN P A, HEAMAN M I, URQUIA M L, et al. Risk factors for postpartum depression among abused and nonabused women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(6): 489.e1 - 489.e8.
- [36] AUTRY A E, MONTEGGIA L M. Brain - derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(2): 238 - 258.
- [37] 李玉玉. *n* - 3 不饱和脂肪酸改善 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为及相关病理变化机制研究[D]. 广东湛江: 广东海洋大学, 2017.
- [38] HIBBELN J R, BISSETTE G, UMHAU J C, et al. *Omega* - 3 status and cerebrospinal fluid corticotrophin releasing hormone in perpetrators of domestic violence [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(11): 895 - 897.
- [39] WEATHERILL A R, LEE J Y, ZHAO L, et al. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4 [J]. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5390 - 5397.
- [40] CHRISTIAN L M, BLAIR L M, PORTER K, et al. Polyunsaturated fatty acid (PUFA) status in pregnant women: Associations with sleep quality, inflammation, and length of gestation [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148752 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148752>.
- [41] OKUN M L, LUTHER J, PRATHER A A, et al. Changes in sleep quality, but not hormones predict time to postpartum depression recurrence [J]. *J Affect Disord*, 2011, 130(3): 378 - 384.
- [42] BASAK S, MALLICK R, DUTTARROY A K. Maternal docosahexaenoic acid status during pregnancy and its impact on infant neurodevelopment [J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3615 [2023 - 03 - 29]. <https://doi.org/10.3390/nu12123615>.
- [43] CAMPOY C, ESCOLANO - MARGARIT M V, ANJOS T, et al. *Omega* 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment [J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(Suppl 2): S85 - S106.
- [44] KAWAKITA E, HASHIMOTO M, SHIDO O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neuroscience*, 2006, 139(3): 991 - 997.
- [45] DUTTA - ROY A K. Transport mechanisms for long - chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(1): 315S - 322S.
- [46] MONTGOMERY C, SPEAKE B K, CAMERON A, et al. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion [J]. *Br J Nutr*, 2003, 90(1): 135 - 145.
- [47] HIBBELN J R, DAVIS J M, STEER C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 369

- (9561) : 578 – 585.
- [48] MULDER K A, ELANGO R, INNIS S M. Fetal DHA inadequacy and the impact on child neurodevelopment: A follow – up of a randomised trial of maternal DHA supplementation in pregnancy[J]. Br J Nutr, 2018, 119 (3) : 271 – 279.
- [49] BRAARUD H C, MARKHUS M W, SKOTHEIM S, et al. Maternal DHA status during pregnancy has a positive impact on infant problem solving: A Norwegian prospective observation study[J/OL]. Nutrients, 2018, 10(5) : 529 [2023 – 03 – 29]. <https://doi.org/10.3390/nu10050529>.
- [50] BIRCH E E, CARLSON S E, HOFFMAN D R, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) study: A double – masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid[J]. Am J Clin Nutr, 2010, 91 (4) : 848 – 859.
- [51] AUESTAD N, SCOTT D T, JANOWSKY J S, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: A follow – up study of children fed formulas containing long – chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age[J]. Pediatrics, 2003, 112(3 Pt 1) : e177 – e183.
- [52] MALCOLM C A, HAMILTON R, MCCULLOCH D L, et al. Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44 (8) : 3685 – 3691.
- [53] DUNSTAN J A, SIMMER K, DIXON G, et al. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: A randomised controlled trial[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(1) : F45 – F50.
- [54] BIRCH E E, HOFFMAN D R, CASTAÑEDA Y S, et al. A randomized controlled trial of long – chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(3) : 570 – 580.
- [55] EILANDER A, HUNDSCHIED D C, OSENDARP S J, et al. Effects of *n* – 3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: A review of human studies[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2007, 76(4) : 189 – 203.
- [56] INNIS S M, GILLEY J, WERKER J. Are human milk long – chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast – fed term infants? [J]. J Pediatr, 2001, 139(4) : 532 – 538.
- [57] HOFFMAN D R, THEUER R C, CASTAÑEDA Y S, et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast – fed term infants fed baby food containing DHA – enriched egg yolk[J]. J Nutr, 2004, 134(9) : 2307 – 2313.
- [58] COLOMBO J, KANNASS K N, SHADDY D J, et al. Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood[J]. Child Dev, 2004, 75(4) : 1254 – 1267.
- [59] WANG X, MA D W, KANG J X, et al. *n* – 3 Polyunsaturated fatty acids inhibit Fc ϵ receptor I – mediated mast cell activation[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(12) : 1580 – 1588.
- [60] GRUNDMANN M, BENDER E, SCHAMBERGER J, et al. Pharmacology of free fatty acid receptors and their allosteric modulators[J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (4) : 1763 [2023 – 03 – 29]. <https://doi.org/10.3390/ijms22041763>.
- [61] MAGNUSSON J, EKSTRÖM S, KULL I, et al. Polyunsaturated fatty acids in plasma at 8 years and subsequent allergic disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(2) : 510 – 516. e6.
- [62] YATES C M, CALDER P C, RAINGER G E. Pharmacology and therapeutics of *omega* – 3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease [J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(3) : 272 – 282.
- [63] 王倩, 朱穗, 胡芳. 生命早期补充二十二碳六烯酸与婴儿过敏性疾病的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(12) : 1322 – 1327.
- [64] BIRCH E E, KHOURY J C, BERSETH C L, et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children[J]. J Pediatr, 2010, 156(6) : 902 – 906.
- [65] MILES E A, CALDER P C. Can early *omega* – 3 fatty acid exposure reduce risk of childhood allergic disease? [J/OL]. Nutrients, 2017, 9(7) : 784 [2023 – 03 – 29]. <https://doi.org/10.3390/nu9070784>.
- [66] BISGAARD H, STOKHOLM J, CHAWES B L, et al. Fish oil – derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring[J]. N Engl J Med, 2016, 375(26) : 2530 – 2539.
- [67] FURUHJELM C, WARSTEDT K, FAGERÅS M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma *omega* – 3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011, 22(5) : 505 – 514.